

急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016)

中国医师协会急诊医师分会

通信作者:杨立山,宁夏医科大学总医院,E-mail:nyfyyls@126.com。

卢中秋,温州医科大学附属第一医院,E-mail:lzq640815@163.com。

田英平,河北医科大学第二医院,E-mail:tianyingping-jzh@163.com。

于学忠,北京协和医院,E-mail:yxz@medmail.com.cn。

[关键词] 有机磷农药中毒(OPs); 诊断; 治疗

doi:10.3969/j.issn.1002-1949.2016.12.001

Clinical guideline for the diagnosis and treatment of acute organophosphorus pesticide poisoning (2016)

Chinese Society of Toxicology Poisoning and Treatment of Specialized Committee

1 概述

有机磷农药(organophosphorus pesticides, OPs)是全球使用最广泛、用量最大的杀虫剂之一,急性有机磷农药中毒(acute organophosphorus pesticide poisoning, AOPP)为临床常见疾病,据 WHO 估计每年全球有数百万人发生 AOPP,其中约 20 万人死亡,且大多数发生在发展中国家。我国每年发生的中毒病例中 AOPP 20% ~ 50%,病死率 3% ~ 40%。AOPP 起病急、进展快,及时、规范的干预及救治可明显降低 AOPP 的死亡率。

AOPP 临床救治主要包括早期积极的胃肠道净化排毒、特效解毒药物与血液净化技术的应用、对症支持治疗及并发症防治等综合治疗,但迄今国内尚无统一的 AOPP 诊疗方案或指南,各级医院急诊医师对 AOPP 诊治缺乏统一认识和应有的规范,尤其在院前和基层医院,由于 AOPP 的救治技术薄弱,漏诊、误诊或由于得不到早期规范诊治等,导致 AOPP 患者死亡之事常有发生。

因此,为了规范各级医院临床医师对 AOPP 的诊疗实践,中国医师协会急诊医师分会共识委员会的众多专家在阅读大量相关文献的基础上,依据他们的学术和临床经验独立起草,并提交共识委员会学术指导专家讨论通过,制定本专家共识,旨在帮助急诊专科医师和非急诊专科医师对这类急危症患者做出审慎与适时的评估与治疗。

2 共识的制定方法学

中国医师协会急诊医师分会于 2014 年初发起并组织来自全国各地在各自领域内有着扎实理论知识和丰富临床经验的多位急诊医学专家共同组成了 AOPP 诊治研究专家组,检索了 Pubmed、Embase、Springer、Interscience Wiley 及万方数据库、维普数据库中近 20 年发表的文献,在专家组成员审阅文献的基础上,结合自身临床经验,制定本共识框架,并经过多次讨论和反复修改,最终完成本共识。

3 毒物分类与病因

3.1 毒物分类 OPs 属于有机磷酸酯或硫化磷酸酯类化合物,根据基本化学结构上的取代基不同 OPs 分为磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、麟酸酯、氟磷酸酯、酰胺基磷酸酯与二酰胺基磷酸酯、焦磷酸酯七类,化学结构的差异使其理化性质不完全一致,目前品种已达 100 多种。OPs 的毒性按大鼠急性经口进入体内的半数致死量(LD₅₀)分为四类,人体对 OPs 的反应与大鼠并不完全一致,可为临床诊治提供参考。剧毒类:LD₅₀ < 10 mg/kg,如甲拌磷、内吸磷、对硫磷等;高毒类:LD₅₀ 10 ~ 100 mg/kg,如甲基对硫磷、甲胺磷、氧乐果、敌敌畏等;中毒类:LD₅₀ 100 ~ 1000 mg/kg,如乐果、乙硫磷、敌百虫、二嗪农、毒死蜱等;低毒类:LD₅₀ 1000 ~ 5000 mg/kg,如马拉硫磷、辛硫磷、氯硫磷等。

3.2 AOPP 的常见原因 ①生活性中毒:主要由于误服、故意吞服,或饮用、食入被 OPs 污染的水源、食品,滥用 OPs 治疗皮肤病、驱虫等而引起中毒;②使

用中毒:在使用过程中,施药人员因药液污染皮肤或湿透衣服由皮肤吸收,或吸入空气中 OPs 造成的中毒;③生产中中毒:主要在 OPs 精制、出料和包装过程中防护不到位,或因生产设备密闭不严造成化学物质泄漏,或在事故抢修过程中 OPs 污染手、皮肤、吸入呼吸道引起的中毒。

4 毒物代谢动力学与中毒机制

OPs 主要经胃肠道、呼吸道、皮肤、黏膜吸收,6~12 小时血中浓度达到高峰。吸收后迅速分布于全身各脏器,以肝脏中的浓度最高,肾、肺、脾脏次之,脑和肌肉最少。OPs 主要在肝脏内代谢,进行多种形式的生物转化。一般先经氧化反应使毒性增强,而后经水解降低毒性。其代谢产物主要通过肾脏排泄,少量经肺排出,多数 OPs 及代谢产物 48 小时后可完全排出体外,少数品种如剧毒类在体内存留可达数周甚至更长时间。

OPs 对人体的毒性主要是对胆碱酯酶的抑制,其进入体内可与胆碱酯酶结合,形成化学性质稳定的磷酸化胆碱酯酶(见图 1),使胆碱酯酶分解乙酰胆碱的能力丧失,导致体内乙酰胆碱大量蓄积,胆碱能神经持续冲动,产生先兴奋后抑制的一系列毒蕈碱样症状(M 样症状)、烟碱样症状(N 样症状)以及中枢神经系统症状,严重者常死于呼吸衰竭。长期接触 OPs 时,胆碱酯酶活力虽明显下降,但临床症状往往较轻,对人体的损害主要以氧化应激和神经细胞凋亡为主,机制尚不完全明确。然而,需要注意的是胆碱酯酶活性变化并不能完全解释 AOPP 的所有症状,其高低也并不完全与病情严重程度相平行。

中间综合征(intermediate syndrome, IMS) 又称为中间期肌无力综合征,其发病机制与神经肌肉接头传递功能障碍、突触后膜上骨骼肌型烟碱样乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)

失活有关,其发生受多种因素影响,可能与 OPs 排出延迟、再吸收或解毒剂用量不足有关。迟发性多发性神经病(delayed polyneuropathy)则与 OPs 对胆碱酯酶的抑制效应无关,可能与神经靶酯酶的抑制、老化以及轴突发生变性等有关。

5 临床表现

AOPP 发病时间与毒物种类、剂量、侵入途径以及机体状态(如空腹或进餐)等密切相关。口服中毒在 10 分钟~2 小时发病,吸入者在数分钟至半小时内发病,皮肤吸收者 2~6 小时发病。典型的中毒症状包括:呼出气大蒜味、瞳孔缩小(针尖样瞳孔)、大汗、流涎、气道分泌物增多、肌纤维颤动及意识障碍等。

5.1 胆碱能危象(cholinergic crisis)

5.1.1 毒蕈碱样症状(muscarinic signs) 毒蕈碱样症状为中毒后最早出现的症状,主要是副交感神经末梢过度兴奋,表现为平滑肌痉挛和腺体分泌增加。平滑肌痉挛表现:瞳孔缩小,胸闷、气短、呼吸困难,恶心、呕吐、腹痛、腹泻;括约肌松弛表现:大小便失禁;腺体分泌增加表现:大汗、流泪和流涎;气道分泌物明显增多:表现咳嗽、气促,双肺有干性或湿性啰音,严重者发生肺水肿。

5.1.2 烟碱样症状(nicotinic signs) 主要由乙酰胆碱在横纹肌神经肌肉接头处蓄积过多所致,主要表现为肌纤维颤动(面、眼睑、舌、四肢和全身骨骼肌肌束震颤),甚至全身肌肉强直性痉挛,也可出现肌力减退或瘫痪,严重者因呼吸肌麻痹可引起呼吸衰竭。交感神经节后交感神经纤维末梢释放儿茶酚胺,可表现为血压增高和心律失常。

5.1.3 中枢神经系统症状 早期可表现出头晕、头痛、疲乏、无力等症状,继后出现烦躁不安、谵妄、运动失调、言语不清、惊厥、抽搐,严重者可出现昏迷、中枢性呼吸循环功能衰竭。

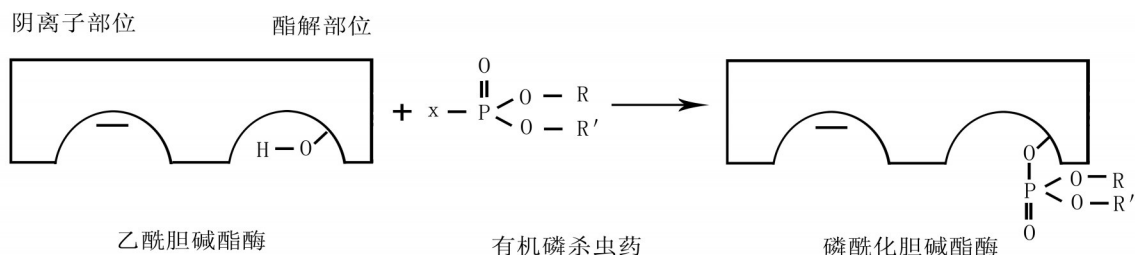


图 1 乙酰胆碱酯酶形成磷酸化胆碱酯酶示意图

5.2 IMS 在 AOPP 后 1~4 天,个别 7 天后出现的以曲颈肌、四肢近端肌肉、第 3~7 和第 9~12 对神经所支配的部分肌肉以及呼吸肌麻痹为特征性临床表现的综合征。患者可表现为转颈、耸肩、抬头、咀嚼无力,睁眼、张口、四肢抬举困难,腱反射减弱或消失,不伴感觉障碍。严重者出现呼吸肌麻痹,表现为胸闷、气短、呼吸困难,迅速出现呼吸衰竭,如无呼吸支持很快死亡。

5.3 有机磷迟发性神经病(organophosphate induced delayed polyneuropathy, OPIDP) 少数患者在急性中毒症状消失后 1 个月左右出现感觉及运动型多发神经病,主要累及肢体末端,出现进行性肢体麻木、无力,呈迟缓性麻痹,表现为肢体末端烧灼、疼痛、麻木及下肢无力,严重者呈足下垂及腕下垂,四肢肌肉萎缩。

5.4 反跳 反跳是指 AOPP 患者经积极抢救治疗,临床症状好转后数天至一周病情突然急剧恶化,再次出现 AOPP 症状。其原因可能与皮肤、毛发、胃肠道或误吸入气道内残留的有机磷毒物继续被吸收或解毒剂减量、停用过早有关。

5.5 多脏器损害

5.5.1 心脏损害 与有机磷对心脏的直接毒性作用和间接毒性作用有关,可能原因为缺氧、干扰心肌细胞膜离子通道、血流动力学异常、炎症等作用相关,心电图多表现为 ST 段压低, T 波倒置、低平、平坦或双向,除此之外还可出现窦性心动过速、各种程度的传导阻滞、Q-T 间期延长等,并出现心肌酶学的改变,个别患者可因此猝死。

5.5.2 肺损害 早期肺水肿主要是由于乙酰胆碱堆积引起的 M 效应,使腺体分泌增加,大量分泌物积聚于肺泡内而引起。此外,OPs 及其在肺内氧化产物对肺毛细血管及间质产生直接损害作用,使肺毛细血管通透性增强,渗出增加,导致肺水肿。

5.5.3 肝、肾损害 OPs 及其代谢产物对肝细胞有直接损伤作用,可致肝细胞水肿、变性、坏死,并对肝微粒体酶有抑制作用,部分患者可出现不同程度肝功能异常,并有发生急性爆发性肝功能衰竭可能。通常经过积极治疗后,肝功能异常可很快恢复。肾脏损害大多表现轻微,主要以血尿、蛋白尿为主,少数患者有一过性肾功能损害,急性肾功能

衰竭则少见,且多数肾功能损害为可逆性。

5.5.4 血液系统损害 OPs 尚有溶血作用,可发生急性溶血,但临床相对少见,其症状常被 AOPP 其他临床表现所掩盖。

5.6 局部损害 部分患者接触 OPs 后可发生过敏性皮炎,严重者可出现剥脱性皮炎;消化道损害可表现为化学性炎症甚至黏膜糜烂,严重者出现消化道出血;眼部污染时可出现结膜充血、接触性结膜炎。

6 实验室检查

6.1 全血胆碱酯酶(ChE)活力 体内胆碱酯酶分为真性乙酰胆碱酯酶(AChE)和假性丁酰胆碱酯酶(BuChE),AChE 主要存在于红细胞、脑灰质、交感神经节和运动终板中,水解乙酰胆碱(ACh)的能力最强;BuChE 存在于脑白质的神经胶质细胞、血浆、肝、肾等,能水解丁酰胆碱,但难以水解 ACh。神经突触和神经肌肉接头处 AChE 受抑程度能够反映中毒程度,由于受技术条件的限制,该部位 ChE 活力难以直接测得。全血 ChE 活力包括红细胞 AChE 活力(60%~80%)和血清 BuChE 活力(20%~40%),能较好反映神经突触 AChE 活力受抑程度,是 AOPP 诊断的特异性指标之一,可反映 OPs 对血液中 ChE 活力的破坏及中毒严重程度。动态观察全血 ChE 活力恢复情况,对于指导治疗具有重要意义。需要注意的是,目前国内大多数医院检测的多为血清 BuChE 活力,其活力能否准确反映病情尚有争议。

推荐意见 1 胆碱酯酶活力测定是 AOPP 诊断特异的实验指标,ChE 活力(包括血清胆碱酯酶活力)测定可作为 AOPP 诊断、分级及病情判断的重要指标。

6.2 毒物检测 患者血、尿、粪便或胃内容物中可检测到 OPs 或其特异性代谢产物成分,OPs 的动态血药浓度检测有助于 AOPP 的病情评估及治疗。然而,绝大多数 AOPP 通过病史、临床表现及胆碱酯酶活力即可确诊,同时由于技术条件的限制,此项技术在临床上并未被广泛应用。但是对于群体中毒、民事或刑事案件等特殊事件,必要时应行毒物检测以明确。

6.3 非特异性指标 一些非特异性指标可为病情评估提供参考,但由于缺乏特异性,临床实践中可根据情况选用。如重度 AOPP 时,肌红蛋白、肌钙蛋

白 I、血清淀粉酶、血浆 NO 水平等可明显升高,且与病情严重程度相关;丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、胆红素、凝血功能等可作为肝功能损害的判断指标;血乳酸(Lac)水平反映组织灌注情况,是诊断循环衰竭的重要依据;血气分析可作为呼吸功能的判断指标;血及尿 β_2 微球蛋白含量测定、胱抑素 C 可作为 AOPP 患者早期判断肾功能损害的敏感指标,肌酐、尿素氮为判断肾功能损害严重程度的常用指标;T 淋巴细胞计数及亚群测定可作为 AOPP 并发 MODS 患者免疫功能评价指标等。以上非特异性指标的检测可以作为 AOPP 脏器功能状况及病情判断的辅助指标,临床诊疗过程中可选用。

7 诊断与鉴别诊断

一般依据 OPs 的接触史、临床表现及 ChE 活力测定临床 AOPP 诊断通常不难,需要注意的是,即使患者或家属不能提供明确的 OPs 接触史,但患者出现胆碱能兴奋临床表现及胆碱酯酶活力明显下降,也需考虑本病,但要除外其他毒物(如氨基甲酸酯类农药)中毒及疾病。

7.1 诊断 ①病史:明确的 OPs 接触史,有自服、误服,皮肤涂抹外用,喷洒农药污染皮肤,呼吸道吸入等接触史,最好要求家属提供残留的农药瓶等直接证据;②临床表现及体格检查:具备或不具备胆碱能危象和非胆碱酯酶抑制的毒性表现;③辅助检查:胆碱酯酶活力明显降低。血、尿、粪便或胃内容物中检测到 OPs 或其特异性代谢产物成分。

推荐意见 2 通过明确的 OPs 接触史,典型临床表现,结合胆碱酯酶活力测定,一般无需毒物检测即可临床诊断此病。

7.2 病情分级 ①轻度中度:以毒蕈碱症状为主,全血胆碱酯酶活力在正常值 50%~70%;②中度中毒:上述症状加重,出现烟碱样症状,全血胆碱酯酶活力在正常值 30%~50%;③重度中毒:除毒蕈碱样症状及烟碱样症状外,出现肺水肿、呼吸功能衰竭、昏迷、脑水肿等重要脏器功能衰竭的临床表现,全血胆碱酯酶活力在正常值 30%以下。

推荐意见 3 如果临床表现程度与胆碱酯酶活性结果不一致时,应弱化胆碱酯酶活力的意义,更加重视临床情况的综合判断。

7.3 鉴别诊断

AOPP 应与中暑、急性胃肠炎或脑炎、脑血管意外、阿片类中毒等鉴别,尚需与氨基甲酸酯类杀虫剂、沙蚕毒素类、毒蕈中毒等中毒鉴别。除此之外,在诊断过程中应注意合并症的鉴别诊断,如吸入性肺炎、外伤、合并其他毒物中毒等。

7.3.1 氨基甲酸酯类杀虫剂 与 AOPP 临床症状体征相似,胆碱酯酶活力也明显下降,与 OPs 抑制胆碱酯酶不同的是其作用快、恢复快。依据毒物接触史及毒物检测结果可明确诊断。

7.3.2 其他类型杀虫剂 多数杀虫剂无典型的胆碱能危象表现,胆碱酯酶活力正常。依据毒物接触史、临床表现及实验室检查一般不难鉴别。

8 治疗

8.1 现场急救 AOPP 患者早期可能因胆碱能危象而出现呼吸功能衰竭,部分患者出现心脏骤停,因此,在现场环境安全,患者脱离中毒环境后,应初步评估患者生命体征,维持生命体征稳定,呼吸、心跳停止者立即行心肺复苏术,同时给予足量解毒剂应用。衣物、皮肤等被 OPs 污染者,脱去污染的衣物,用肥皂水清洗污染的皮肤、毛发。无催吐禁忌证时尽早进行现场催吐,有条件的可在现场予以解毒剂,保持气道通畅,开通静脉通道,并尽快将患者转运至有救治条件的医疗机构。

推荐意见 4 现场救治时应注意评估患者生命体征,维持生命体征稳定,迅速清除毒物,有条件时应尽早给予解毒剂治疗并尽快转运至有救治条件的医疗机构。

8.2 阻止毒物吸收 被 OPs 污染的皮肤、毛发等尚未清洗或清洗不彻底者,应彻底清洗,以终止与毒物的接触,避免毒物继续经皮肤黏膜吸收。眼部接触者应立即用清水或生理盐水冲洗。经消化道接触者,应尽快予以洗胃、吸附等肠道去污措施。

8.2.1 洗胃与催吐

洗胃应在中毒后尽早进行,早期、彻底的洗胃是抢救成功的关键。而催吐仅在不具备洗胃条件时进行,不主张药物催吐。对明确 AOPP 中毒的患者宜用温清水、2%碳酸氢钠(敌百虫禁用)或 1:5000 高锰酸钾溶液(对硫磷禁用)洗胃。当无法立刻明确患者中毒药物的种类时,临床救治中多应用痊愈。

清水洗胃。其他洗胃液如去甲肾上腺素、活性炭混悬液、氯磷定等尽管有报道,效果满意,但临床上少用。对于意识障碍的患者,在洗胃前应做好气道保护,必要时可行气管插管后再行洗胃。目前尚无证据显示 AOPP 患者可从反复洗胃中获益,因此,除非有明确的证据显示胃内尚有大量 OPs 残留,不主张反复洗胃。洗胃与催吐前应严格把握适应证与禁忌证,并注意防止并发症。

近十年来,国外相关研究显示,毒物毒性弱、中毒程度轻的急性中毒患者,多数未从洗胃中获益,相反增加其发生并发症的风险,因此对于这类患者不主张洗胃。然而,国内相关研究结果显示,经口中毒患者尽早洗胃可获得积极的效果。尽管对口服 OPs 中毒洗胃的效果存在争议,但基于我国中毒现状及专家组经验,凡口服 OPs 中毒者,在中毒后 4~6 小时均应洗胃。口服 OPs 量大,中毒程度重的患者,若就诊时已超过 6 小时,仍可考虑洗胃。

推荐意见 5 AOPP 应常规尽早、彻底进行洗胃,但需注意维护气道的安全性。

8.2.2 吸附剂 活性炭是一种安全有效、能够降低胃肠道吸收入血的毒物水平的清除剂,洗胃后可予以活性炭增强肠道毒物清除效果,每次 50~100 g,需注意的是肠梗阻是给予活性炭治疗的禁忌证。

8.2.3 导泻 导泻为目前常用的清除毒物的方法之一,一般在催吐或洗胃后,常用导泻药物有硫酸钠(15~30 g)、硫酸镁(20~30 g)、20%甘露醇(250 mL)或复方聚乙二醇电解质散,可口服或经胃管注入。婴幼儿和心血管系统功能不稳定者慎用,对于肾功能不全者需要检测血镁浓度,以免高镁血症对神经及呼吸的抑制。目前尚无足够的证据支持导泻能够增加 AOPP 救治成功率。

8.3 解毒剂 肟类复能剂和抗胆碱能药物是目前 AOPP 的主要特效解毒剂,解毒剂的应用遵循早期、联合、足量、重复,以复能剂为主,抗胆碱能药为辅的原则。

8.3.1 复能剂

复能剂可复活被 OPs 抑制的胆碱酯酶,直接与有机磷化合物结合使其失去毒性,并具有较弱的类似阿托品抗胆碱作用,对横纹肌神经肌肉接头阻断有直接对抗作用。使用原则为早期、足量、足疗

程。目前常用的药物有氯磷定(PAM-Cl)、碘解磷定(PAM)、双复磷(DMO4)、双解磷(TMB4)和甲磺磷定(P4S)等。由于氯磷定具有使用简单、安全、高效(是碘解磷定的 1.5 倍)等优点,因此临床上大多推荐使用氯磷定,碘解磷定应用参照氯磷定用量。

氯磷定一般宜肌肉注射,也可静脉缓慢注射,首次剂量推荐见表 1,随后以 0.5~1.0 g 每 2 小时 1 次肌肉注射,随后根据病情酌情延长用药间隔时间,疗程一般 3~5 天左右,严重病例可适当延长用药时间。根据军事医学科学院经验,氯磷定也可多点肌肉注射,效果可能更为理想。

表 1 常用复能剂首次推荐剂量

药物名称	轻度中毒(g)	中度中毒(g)	重度中毒(g)
氯磷定	0.5~1.0	1.0~2.0	1.5~3.0
碘解磷定	0.4	0.8~1.2	1.0~1.6

推荐意见 6 推荐氯磷定作为解救 AOPP 的首选复能剂,如无法获得氯磷定可选用碘解磷定。

8.3.2 抗胆碱能药 此类药物通过阻断乙酰胆碱的 M 样作用,减轻或消除 AOPP 的 M 样症状,对抗 OPs 所致的呼吸中枢抑制、肺水肿、循环衰竭等作用,对 N 样症状及胆碱酯酶活力的恢复无效。使用原则为早期、适量、反复、个体化,直至 M 样症状明显好转或达到“阿托品化”后维持。

8.3.2.1 阿托品

阿托品是目前最常使用的抗胆碱能药物,AOPP 患者应迅速给予足量的阿托品,并使其达到“阿托品化”。阿托品化指标包括:口干、皮肤黏膜干燥、颜面潮红、肺部啰音显著减少或消失、瞳孔较前扩大、心率 90~100 次/min 等。需注意的是,目前临床阿托品化的指标仅作为临床参考指标,不能因盲目的要求“达标”而无限地使用阿托品,否则易导致阿托品过量或中毒。阿托品化与 OPs 种类、服毒量、中毒时间、洗胃程度、毒物的吸收速度、机体对阿托品敏感性等多个因素有关,主张“在观察中用药和用药中观察”及个体化原则。

一般情况下阿托品静脉注射 1~4 分钟即可发挥作用,8 分钟效果达峰值,全身性作用可维持 2~3 小时,首剂用量参考表中推荐(见表 2),一般首次给药 10 分钟未见症状缓解即可重复给药,严重患者每 5 分钟即可重复给药。重复剂量多采用中度、轻度

量,达“阿托品化”后给予维持量。维持量一般轻度中毒:0.5 mg 每 4~6 小时 1 次;中度中毒:0.5~1 mg 每 2~4 小时 1 次;重度中毒:0.5~1 mg 每 1~2 小时 1 次;中毒情况好转后逐步减量至停用。

阿托品中毒:当盲目大量应用阿托品可出现阿托品中毒,表现为瞳孔明显扩大、颜面绯红、皮肤干燥,原意识清楚的患者出现神志模糊、谵妄、幻觉、狂躁不安、抽搐或昏迷、体温升高、心动过速、尿潴留等。严重者可直接呈现中枢抑制而出现中枢性呼吸、循环功能衰竭。

8.3.2.2 盐酸戊乙奎醚 其为具有选择作用的抗胆碱能药,主要对 M1、M3、M4 受体作用,对心率影响小,用药剂量小,作用时间长,生物半衰期长,重复用药次数少。用药达标的指征为(“长托宁”化):口干、皮肤干燥、肺部啰音减少或消失,心率和瞳孔不作为其判断指标。一般首剂用量参考表 2,维持剂量一般轻度中毒 1 mg 每 12 小时 1 次;中度~重度中毒 1~2 mg 每 8~12 小时 1 次。由于戊乙奎醚较其他抗胆碱能药物具有副作用小、治疗效果好、使用方便等特点,近年应用较多。

表 2 常用抗胆碱能药物治疗 AOPP 首次剂量推荐

药物	轻度中毒(mg)	中度中毒(mg)	重度中毒(mg)
阿托品	2~4	4~10	10~20
戊乙奎醚	1~2	2~4	4~6

推荐意见 7 诊断 AOPP 后应尽早予以抗胆碱能药物治疗,具体用药应根据患者临床症状、体征和胆碱酯酶活力调整,同时需兼顾个体化原则。

8.4 血液净化

截至目前,血液净化在 AOPP 的治疗中尚存争议,有很多文献报道血液净化治疗对 AOPP 中毒治疗有效,但因试验设计、样本量等方面的问题和缺陷,循证医学证据不足,得出的结论不能被业界完全认可。另外,血液灌流、血液透析以及 CRRT 等在清除毒物的同时,也会不同程度地吸附、清除血液中的解毒药物,降低这些药物的疗效,有潜在的诱发中毒症状反跳的风险。尽管如此,国内大量血液净化治疗 AOPP 的病例经验提示,血液净化治疗 AOPP 效果明显。因此,专家组建议,对重度 AOPP 患者可在解毒剂及综合治疗的同时尽早给予血液净化治疗。在实施血液净化治疗前要严格把握血

液净化治疗的指征,在实施期间要密切观察患者中毒症状,及时调整解毒剂用量。血液净化方式首选血液灌流,应在中毒后 24 小时内进行。一般 2~3 次即可,具体需根据患者病情及毒物浓度监测结果来决定。对于合并肾功能不全、MODS 等情况时,应考虑联合血液透析或 CRRT 治疗。

推荐意见 8 推荐对重度 AOPP 患者尽早行血液灌流治疗,血液透析或 CRRT 治疗仅在合并肾功能不全或 MODS 等情况时进行。

8.5 脂肪乳剂 已有证据显示,脂肪乳剂可用于解救局麻药物中毒。而其他的一些临床研究发现,脂肪乳剂可减轻多种亲脂类物质的毒性,从而起到辅助解毒作用。如治疗抗室颤药物中毒、 β 受体阻滞剂中毒、抗精神病药物中毒、抗癫痫药物中毒以及农药除草剂中毒等。动物实验发现,脂肪乳剂联合碘解磷定和阿托品治疗 AOPP,可以减轻急性有机磷中毒导致的肺损伤、预防外周型呼吸肌麻痹、保护肾脏、减轻有机磷中毒所致的肝损伤。美国 2015 心肺复苏指南中亦提出,对于因其他形式的药物中毒导致标准复苏措施失败的患者,可以予以脂肪乳剂。然而,20%脂肪乳剂在 AOPP 中的治疗价值尚缺乏循证学依据,仍需进一步研究。

8.6 输血治疗 输注新鲜血浆和全血理论上可中和血液中游离有机磷,有助于提升血浆胆碱酯酶活力,但临床上同样缺乏循证医学证据,此次专家组不推荐。

8.7 并发症的治疗

8.7.1 IMS IMS 目前尚无特效治疗方法,早期识别,正确、及时的高级生命支持(监测、机械通气等)是救治成功的关键。军事医学科学院毒物药物研究所研究结果显示,AOPP 导致的呼吸机麻痹(RMP)予以突击量氯磷定治疗可取得较好疗效,具体用法为:氯磷定每次 1 g,每隔 1 小时 1 次,连用 3 次;接着每隔 2 小时 1 次,连用 3 次;以后每隔 4 小时 1 次,直到 24 小时,第一个 24 小时氯磷定总量在 10 g 左右。24 小时后,每隔 4 小时 1 次,用 3 天为 1 疗程;以后按 4~6 小时 1 次,持续时间视病情而定。其他治疗包括阿托品(以对症治疗为目的)、机械通气、保肝药物的应用及辅助治疗等(如维生素 C 等)。多数呼吸机麻痹患者经积极的综合治疗后可

推荐意见 9 IMS(或呼吸肌麻痹)的治疗以对症支持治疗为主,早期识别,及时、正确的高级生命支持(特别是呼吸支持)为救治的关键。

8.7.2 迟发周围神经病变 尚无特效的治疗方法,早期、及时应用糖皮质激素、维生素B族以及神经生长因子,中药调理,并配合针灸、理疗及肢体功能训练,可有助于神经功能恢复。

8.7.3 反跳 反跳发生后,可重新按胆碱能危象处理,调整或增加解毒剂用量,同时予以对症支持治疗。及时寻找可能的诱因,阻断OPs再吸收的途径为治疗的关键。如考虑为肠道毒物再吸收(如肝肠循环、肠道祛毒不彻底等),尽早予以通便治疗;毛发、皮肤OPs清洗不彻底,需再次反复清洗毛发、皮肤。如提示吸入性肺炎,可行纤维支气管镜肺泡灌洗。

推荐意见 10 发生反跳后应积极寻找可能导致反跳的原因并予以去除,同时可重新按照胆碱能危象予以解毒剂治疗。

8.8 全身及脏器功能支持治疗

8.8.1 氧疗 AOPP可导致低氧血症和呼吸衰竭,因此建议AOPP患者常规吸氧,中毒性脑病是高压氧的指征。

8.8.2 呼吸功能支持 呼吸功能衰竭为AOPP常见的致死原因之一,无论是胆碱能危象还是IMS导致的呼吸功能衰竭,均应及时识别并予以呼吸功能支持(包括高级气道的建立及机械通气)。

8.8.3 营养支持 胃肠功能良好的患者鼓励尽早进食,开始可为流食,病情好转后逐步过渡至正常饮食。合并消化道出血或胰腺炎的患者要禁食,肠内外营养治疗遵循相关共识和指南。

8.8.4 防治感染 AOPP患者一般无需抗感染治疗,在存在感染相关证据时,根据感染部位、轻重、病原菌合理抗感染治疗。

8.8.5 脏器功能支持 AOPP常合并肝功能、肾功能损害,部分患者可能会出现MODS,因此,在救治过程中应严密监测患者脏器功能情况,同时予以对症治疗。

推荐意见 11 全身及脏器功能支持治疗为AOPP救治的关键环节之一,维持和尽早恢复机体正常的生理功能为治疗的重点。

9 监测与评估

中、重度AOPP及有潜在恶化风险的轻度中毒患者要常规监测血压、心电、血氧饱和度,并尽早收住EICU治疗;治疗过程中应密切观察患者呼吸及循环情况,及时建立高级气道并实施机械通气;动态监测血常规、肝功能、肾功能、胆碱酯酶、血气分析及心电图等检查的变化情况,动态评估患者病情;注意严密观察患者并发症发生情况,一旦出现抬头无力,转颈、耸肩困难、四肢近端肌力减弱等肌力减退现象,需警惕IMS的发生。PSS评分可作为AOPP患者病情严重程度评估的一个良好指标。相关研究显示,PSS评分为2时,血浆胆碱酯酶活力多小于1000 U/L,PSS评分为3时,病死率约6.8%,PSS评分越高,AOPP的中毒程度越严重,其死亡率越高。

推荐意见 12 重度AOPP患者应常规进行生命体征(血压、心率、血氧饱和度、呼吸)及脏器功能监测,及时收住EICU。

10 收住院和出院标准

10.1 收住院标准 重度AOPP患者应第一时间收住EICU治疗,轻、中度AOPP患者视病情收住院治疗或留观。

10.2 出院标准 出院需综合患者全身状况及实验室检查综合而定,一般符合以下几点可出院:①临床症状、体征消失,停药2~3天后无复发;②精神、食欲正常;③全血胆碱酯酶活力达50%~60%以上或血浆胆碱酯酶活力接近正常而不再下降;④无心脏、肝脏、肾脏、胰腺等脏器的严重并发症存在。

10.3 预后 多数AOPP患者经积极治疗5~7天后可明显好转或痊愈;部分重症患者可能需10~14天,甚至更长时间;重度AOPP患者常伴有酸中毒、低钾血症、脑水肿、严重心律失常等,死亡病例多发生于未能及时处理的严重呼吸衰竭和循环衰竭。

编审专家组成员(均为共同第一作者,并按姓名拼音排序):

曹钰(四川大学华西医院),陈晓辉(广州医科大学附属第二医院),陈凤英(内蒙古医科大学附属医院),柴艳芬(天津医科大学总医院),方邦江(上海

中医药大学附属龙华医院), 郭树彬(北京朝阳医院), 公保才旦(青海省人民医院), 辜小丹(成都市第六人民医院), 黄亮(南昌大学第一附属医院), 卢中秋(温州医科大学第一附属医院), 梁显泉(贵州医学院附属医院), 吕传柱(海南医学院), 黎檀实(解放军总医院), 陆一鸣(上海交通大学附属瑞金医院), 李莉(郑州大学第一附属医院), 李培武(兰州大学第二医院), 李超乾(广西医科大学第一附属医院), 李小刚(中南大学湘雅医院), 梅建强(河北省中医院), 聂时南(南京军区南京总医院), 潘曙明(上海交通大学医学院附属新华医院), 钱传云(昆明医科大学第一附属医院), 宋维(海南省人民医院), 史继学(泰山医学院附属医院), 商德亚(山东省立医院), 司君利(青岛市市立医院), 苏美仙(昆明医科大学第二附属医院), 田英平(河北医科大学第二医院), 唐学杰(大连医科大学附属第二医院), 王仲(北京清华长庚医院), 王小闯(西安交通大学第二附属医院), 熊旭东(上海曙光医院), 于学忠(北京协和医院), 杨立山(宁夏医科大学总医院), 尹文(第四军医大学西京医院), 周荣斌(解放军陆军总医院), 赵晓东(解放军总医院304医院), 张新超(北京医院), 张劲松(南京医科大学第一附属医院), 张茂(浙江大学医学院附属第二医院), 赵敏(中国医科大学附属盛京医院), 张国秀(河南科技大学第一附属医院), 张连阳(第三军医大学第三附属医院), 张泓(安徽医科大学第一附属医院), 詹红(中山大学附属第一医院)

学术秘书: 洪广亮, 吴嘉荔, 姚冬奇, 高菲

参考文献

- [1] Singh BK, Walker A. Microbial degradation of organophosphorus compounds [J]. FEMS Microbiol Rev, 2006, 30(3): 428-471.
- [2] Bondarenko S, Gan J, Haver DL, et al. Persistence of selected organophosphate and carbamate insecticides in waters from a coastal watershed [J]. Environ Toxicol Chem, 2004, 23(11): 2649-2654.
- [3] Konstantinou IK, Hela DG, Albanis TA. The status of pesticide pollution in surface waters (rivers and lakes) of Greece. Part I. Review on occurrence and levels [J]. Environ Pollut, 2006, 141(3): 555-570.
- [4] Gunnell D, Eddleston M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in developing countries [J]. Inter J Epidemiology, 2003, 32(6):902-909.
- [5] Eddleston M, Phillips MR. Self poisoning with pesticides [J]. BMJ, 2004, 328(7430): 42-44.
- [6] 赵倩, 洪广亮, 赵光举, 等. 我国综合性医院急性中毒流行病学现状分析[J]. 临床急诊杂志, 2016, 17(2):131-136.
- [7] 姚冬奇, 田英平. 2013急诊医学回顾与展望:急性中毒[J]. 中国急救医学, 2014, 34(1):14-17
- [8] 黄荣崢, 郑玉玲, 巫丰宏. 2010-2014年南宁市农药中毒流行病学分析[J]. 医学动物防制, 2016, 33(03):259-262.
- [9] 石汉文, 官玉, 崔晓磊. 急性有机磷中毒治疗的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(11):1125-1127.
- [10] 杨健, 刘克勤. 我国急性有机磷农药中毒死亡1403例分析[J]. 中华内科杂志, 2002, 41(9):620-621.
- [11] 卢中秋, 洪广亮. 急性有机磷农药中毒诊治中应注意的问题[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(10):739-741.
- [12] 闫永建, 李秀菊, 宁国英, 等. 急性有机磷农药中毒规范化治疗研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28(5):321-324.
- [13] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第八版. 北京:人民卫生出版社, 2013:884.
- [14] Aboudonia MB. Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity[J]. Arch Environ Health, 2003, 58(8):484-497.
- [15] 沈洪. 急诊医学[M]. 第七版. 北京:人民卫生出版社, 2013:72.
- [16] Yang D, Lu X, Zhang W, et al. Biochemical changes in primary culture of skeletal muscle cells following dimethoate exposure [J]. Toxicology, 2002, 174(2):79-85.
- [17] Xiao C, He FS, Zheng YX, et al. Genetic susceptibility to intermediate myasthenia syndrome following organophosphate insecticides poisoning[J]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2003, 37(4):259-262.
- [18] Randall JC, Yano BL, Richardson RJ. Potentiation of organophosphorus compound-induced delayed neurotoxicity (OPIDN) in the central and peripheral nervous system of the adult hen: distribution of axonal lesions [J]. J Toxicol Environ Health, 1997, 51(6):571-590.
- [19] Anand S, Singh S, Saikia UN, et al. Cardiac abnormalities in acute organophosphate poisoning [J]. Clin Toxicol (Phila), 2009, 47(3):230-235.
- [20] 宾文凯, 沈严严, 黄淑田. 有机磷农药中毒对心功能影响的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(3):273-274.
- [21] 林永泉, 荣丽华. 急性有机磷农药中毒患者肝功能及酶谱变化的研究[J]. 中华全科医学, 2007, 5(1):19-20.
- [22] 张在其, 梁仁, 黄韬, 等. 全血、血浆、红细胞胆碱酯酶活性在急性有机磷农药中毒病程中的变化及意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2001, 10(4):232-234.
- [23] 杨立山, 吴嘉荔, 李文峰, 等. 血液灌流在急性有机磷中毒合并多器官功能障碍患者中的应用研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2012, 34(12):1272-1275.

- [24] 杨立山,李文峰,马晓,等.血液灌流对急性有机磷农药中毒血胆碱酯酶活力恢复的影响研究[J].宁夏医学杂志, 2011, 33(6): 509-511
- [25] 高茹春,赵建娅,潘爱群,等.急性有机磷农药中毒患者血清及全血胆碱酯酶的相关性研究[J].重庆医学, 2016, 45(5): 648-650.
- [26] 王新平,曹国辉.血药浓度监测在急性有机磷农药中毒救治中的作用[J].山东医药, 2010, 50(9):96.
- [27] 田英平,高恒波,佟飞,等.重用氯解磷定治疗急性对硫磷中毒一例[J].中华劳动卫生职业病杂志, 2004, 22(1): 38
- [28] 高越,何建如,许国根,等.急性有机磷农药中毒患者外周血淋巴细胞 CD 分子的变化及意义[J].中华急诊医学杂志, 2003, 12(7):486-487.
- [29] 匡建华,谭崇友,马金珍,等.活性碳混悬液反复鼻饲洗胃治疗急性有机磷农药中毒[J].内科急危重症杂志, 2014, 20(4): 281-282.
- [30] Vale JA. Position statement: gastric lavag [J]. Clin Toxicol, 2009, 35(7):711-719.
- [31] Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination [J]. Clin Toxicol, 2013, 51(3):140-146.
- [32] 韩梅,马瑞凤,梁喜凤,等.不同剂型活性炭对有机磷杀虫剂的吸附性能比较体外实验[J].河北医药, 2010, 32(8):923-925.
- [33] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1999, 37(6):731-751.
- [34] 董广苏.甘露醇联合硫酸镁导泻对有机磷中毒疗效影响研究[J].现代仪器与医疗, 2013, 19(6):49-51.
- [35] 关里,王汉斌,赵德禄.胍类复能剂治疗急性有机磷农药中毒的研究现状[J].中华内科杂志, 2004, 43(2):157-158.
- [36] 张清,李春盛.两种血液净化方式对重度急性有机磷中毒患者心肌损伤疗效的比较[J].中华急诊医学杂志, 2016, 25(4): 495-498.
- [37] Liu L, Ding G. Effects of different blood purification methods on serum cytokine levels and prognosis in patients with acute severe organophosphorus pesticide poisoning [J]. Ther Apher Dial, 2015, 19(2): 185-190.
- [38] Roberts DM, Peng A, Zhu K, et al. Extracorporeal blood purification for acute organophosphorus pesticide poisoning [J]. J Intensive Care Med, 2007, 22(2): 124-126.
- [39] 冉晓,张琴,李永胜,等.血液灌流治疗急性重度有机磷农药中毒的荟萃分析[J].中华急诊医学杂志, 2011, 20(10):1100-1103.
- [40] 周艳,潘晓平,唐立.血液灌流抢救重度有机磷中毒疗效的 Meta 分析[J].现代预防医学, 2009, 36(3):413-415.
- [41] 丁昱珺,唐建国.脂肪乳用于急性重度有机磷中毒的临床研究[J].临床急诊杂志, 2013, 14(11):546-548.
- [42] 林传尧,陈蓉,任铭,等.脂肪乳治疗局部麻醉药物中毒的应用机制探讨[J].中国药房, 2011, 22(32):3061-3063.
- [43] Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose [J]. Resuscitation, 2009, 80(5):591-593.
- [44] Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, et al. Intentional overdose with cardiac arrest treated with intravenous fat emulsion and high-dose insulin [J]. Clin Toxicol (Phila), 2010, 48(3): 227-229.
- [45] Harchelroad FP, Palma A. Efficacy and safety of intravenous lipid therapy in a B-blocker overdose [J]. Clin Toxicol, 2008, 46(7):634-634.
- [46] Dean P, Ruddy JP, Marshall S. Intravenous lipid emulsion in propranolol [corrected] overdose [J]. Anaesthesia, 2010, 65(11): 1148-1150.
- [47] Weinberg G, Di GG, Hiller D, et al. Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion [J]. Ann Intern Med, 2009, 150(10):737-738.
- [48] Han SK, Jinwoo J, Seokran Y, et al. Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide [J]. Clin Toxicol, 2010, 48(48):566-568.
- [49] 李刚,其其格,孙健波,等.脂肪乳对急性有机磷中毒大鼠肺损伤的疗效分析[J].中华急诊医学杂志, 2012, 21(9):976-980.
- [50] Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, et al. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. Circulation, 2015, 132(18 Suppl 2): S501-518.
- [51] 赵德禄.胆碱酯酶特征与急性有机磷农药中毒的临床联系 [J].中华内科杂志, 2000, 39(10):653-654.
- [52] 王汉斌,赵德禄,史寅奎,等.急性有机磷农药中毒致外周呼吸肌麻痹救治方案的探讨[J].中华劳动卫生职业病杂志, 1999, 17(6):354-355.
- [53] Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [J]. Crit Care Med, 2016, 44(2): 390-438.

[收稿日期:2016-11-01][本文编辑:陈娜]